

Çocuklarda Henoch Schönlein Purpurası: Patofizyoloji, Tanı ve Tedavi

Henoch Schönlein Purpura in Childhood: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment

Alper Soylu

Salih Kavukçu

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Nefroloji Bilim Dalı, İzmir

ÖZET

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) 19. yüzyılın başlangıcından bu yana bilinen bir hastalık olup, artrit, nontrombositopenik purpura, karın ağrısı ve böbrek hastalığı ile seyreden çocukluk çağının en sık görülen vaskülitidir. Etiyolojisi henüz bilinmeyen bu hastalık kendiliğinden iyileşen bir seyir göstermekle birlikte, böbrek tutulumu olan çocukların yaşamları boyunca böbrek hastası olarak kalmaları söz konusu olabilir. Öte yandan, aktif hastalık sırasında yaşamı tehdit edebilen ciddi pulmoner ve serebral kanama ve trombotik olaylar da görülebilir. Hastalık çocuk ve erişkin yaşlarda farklı klinik özellikler göstermekte olup, renal tutulum erişkinlerde daha ağır seyretmektedir. HSP'da tedavi çoğunlukla destek tedavisi niteliğinde olup, çocuklarda sık uygulanan tedaviler arasında eklem ağrısı ve enflamasyonu azaltmak için analjezik veya non-steroid anti-enflamatuar ilaçlar, şiddetli karın ağrısı ve ağrılı deri ödemleri bulunduğu steroidler ve nefrotik veya nefritik sendrom kliniği ile ortaya çıkan böbrek tutulumunda üç aylık siklofosamid ve düşük doz prednisolon tedavileri bulunmaktadır. HSP'lı çocuklarda renal tutulum yoksa uzun süreli prognoz iyidir. HSP öyküsü olan gebeler, ilk atakları sırasında renal tutulum koşulu aranmaksızın gebelikleri boyunca renal fonksiyonlar açısından çok dikkatli izlenmelidirler.

Anahtar Kelimeler: Henoch Schönlein purpurası, patofizyoloji, tanı, tedavi, çocukluk

SUMMARY

Henoch Schönlein purpura (HSP) has been known since the beginning of 19th century. It is the most common vasculitis of childhood and characterized by arthritis, non-thrombocytopenic purpura, abdominal pain and renal disease. Etiology of HSP is not known and the clinical course is self limited except those with renal involvement, some of which might develop chronic disease. Furthermore, fatal pulmonary and cerebral hemorrhages and thrombotic events could develop during the active phase of the disease. Clinical course is different in children than in adults. Renal disease is more severe in adult patients. The treatment of HSP is usually supportive and include non-steroidal antiinflammatory drugs for arthritis, steroids for soft tissue swelling and severe abdominal pain, and cyclophosphamide and low dose steroids for nephritic or nephrotic renal involvement in children. Without renal involvement, long-term prognosis is good in children. Pregnant women with a history of HSP, whether they had renal involvement or not during the initial attack, should be followed carefully for renal functions throughout their pregnancies.

Key Words: Henoch Schönlein purpura, pathophysiology, diagnosis, treatment, childhood

Başvuru tarihi: 02.04.2004

SSK Tepecik Hast Derg 2004;14(2):71-81

Henoch Schönlein Purpurası (HSP) 19. yüzyılın başlangıcından sonuna dek, tarihi sırası ile Heberden (1801), Schönlein (1837) ve Henoch (1874, 1899) tarafından farklı bulguları ile tanımlanmıştır. Schönlein 1837'de purpura ve artrit bulgularını rapor etmiştir. Henoch 1874'de gastrointestinal sistem, 1899'da da renal tutulumu bildirmiştir. Ancak bugün, 21. yüzyıl başında da hastalığın etyopatogenez ve tedavi ile ilgili sorunlarına yanıtlar aranmaktadır.

HSP artrit, nontrombositopenik purpura, karın ağrısı ve böbrek hastalığı ile seyreden küçük damarların vaskülitidir. 1990 yılında Amerikan Romatoloji Birliği tarafından HSP tanı kriterleri öne sürülmüştür. Bu kriterler 1) palpe edilebilen, trombositopeni ile birlikte olmayan purpura, 2) ilk semptomların 20 yaşından küçük yaşlarda ortaya çıkması, 3) karın ağrısı (yaygın karın ağrısı, barsaklarda iskemi, kanlı diyare) ve 4) biyopside damar duvarında granulositlerin görülmesi olarak tanımlanmıştır. Bir hastada dört kriterden en az ikisi bulunuyorsa HSP tanısı konulabileceği bildirilmiştir. İki veya daha fazla kriterin varlığı, tanı koymada %87.1 oranında duyarlı, %87.7 oranında özgündür (1). HSP çocukluk yaş grubunda en sık karşımıza çıkan vaskülit tipidir. Hastalığın kendiliğinden iyileştiği düşünülmektedir. Ancak böbrek tutulumu olan çocuğun, yaşamı boyunca böbrek hastası olarak kalma olasılığı bulunmaktadır (2).

Küçük damarları tutan vaskülitler öncelikle kapiller ve venülleri tutmaktadır. Anatomik olarak tutulan bölgeye göre purpura, glomerülonefrit veya pulmoner kapilleritis kliniği ortaya çıkmaktadır. Bu grup vaskülitler antinötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) ile ilişkili vaskülitleri (Wegener granulomatosis, Churg-Strauss Sendromu ve mikroskopik polianjiitisi) de içerirse de en sık HSP ile karşılaşmaktadır. HSP'lı çocukların %50'sinin öykülerinde üst solunum yolu enfeksiyonu bulunmaktadır. Kız ve erkekler eşit oranda etkilenir. Hastalığın başlangıç yaşı ortalama dört olarak bildirilmektedir. Hastalık erişkinlerde çocuklardan daha nadirdir. Ailesel Akdeniz ateşi olan çocuklarda daha sıklıkla ortaya çıktığı bilinmektedir (3).

SIKLIK

İngiltere'de gerçekleştirilen bir araştırmada HSP'nin yıllık insidansının 100.000 kişide 22.1 olduğu bulunmuştur. Bu oran daha önceki 13.5-18/100.000 oranından yüksektir. Bu durumda renal hastalık oranının da artacağı öne sürülmektedir. Ancak çalışmada HSP ile ilgili renal hastalık araştırması yapılmamıştır (4).

Tayland'da yapılan bir araştırmada HSP'lı olgularda böbrek tutulumunun diğer semptomların ortaya çıkmasından altı ay sonrasına kadar gecikebileceği, bu sürenin ortalama olarak 2-3 ay olduğu bildirilmiştir (5).

ETYOLOJİ

Hastalığın etyolojisi kesin olarak bilinmediğinden, birçok olgu sunumunda farklı hastalıklarla birlikte görüldüğü bildirilmiştir. HSP ile birlikte akut romatizmal ateş rapor edilmiştir (6). Japonya'da gerçekleştirilen bir çalışmada HSP nefriti olan hastaların glomerüllerinde grup A streptokok antijenlerinin varlığından söz edilmiştir (7). İnfeksiyöz mononükleosis geçiren iki kardeşte HSP ortaya çıkmıştır (8). Tuberküloz ile HSP arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür (9). Kolit ve gastrointestinal lezyonların da HSP ile ilgili olduğu bildirilmiştir (10,11).

Serum nitrat düzeyleri ve idrar nitrat ekskresyonunun HSP'da arttığı gösterilmiştir (12). HSP'lı olgularda gastrointestinal mukozada IgA birikimi bulunmuştur. Bu da hastalığın patogenezinde IgA'nın rol oynadığını düşündürmektedir (13).

Anti-endotelial hücre antikorları HSP, juvenil romatoid artritli hastalarda ve kontrol grubu olarak sağlıklı çocuklarda araştırılmıştır. IgM ve IgG tipindeki anti-endotelial hücre antikorları bu gruplar arasında farklı bulunmamasına karşın, IgA tipindekiler HSP'lı olgularda yüksek bulunmuştur. Kontrol grubunda IgA tipi anti-endotelial hücre antikorlarına rastlanmamıştır (14).

HSP'da interlökin 1 reseptör antagonist gen polimorfizmi araştırılmıştır. HSP'lı veya kutanöz lökositoklastik vaskülitli 96 olgu çalışmaya alınmış ve renal tutulum olanlarda polimorfizm ile

ilişki saptanmış, gastrointestinal tutulum olanlarda ise saptanmamıştır (15).

Erişkinlerde HSP ile paroksizmal nokturnal hemoglobüri birlikteliği rapor edilmiştir. Bir bakteriyel enfeksiyonun 41 yaşındaki bir erkek hastada hem HSP hem de paroksizmal nokturnal hemoglobüriyi başlattığı iddia edilmiştir (16). Hepatit C 63 yaşındaki HSP'lı bir erkekte rastlantısal olarak bulunmuştur (17). HSP ve infektif endokarditli 41 yaşında bir kadın hasta rapor edilmiştir (18).

HLA B subtipleri ile HSP arasında ilişki araştırılmıştır. Onbiri erişkin, toplam 48 hasta incelendiğinde HLA B subtipleri hasta olgularda, kontrol grubundan farklı bulunmamıştır. Ancak renal tutulum olan HSP olgularında HLA B35 frekansının (31 olgunun 10'unda HLA B35 varlığı saptanmıştır) anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur (19).

KLİNİK BULGULAR

HSP klinik olarak tanı alır. Nadiren biyopsi ile tanının desteklenmesine gereksinim duyulmaktadır. Trombosit sayısı normal olan purpuralı çocuklarda öncelikle HSP'dan şüphelenmek gerekmektedir. Olguların çoğunda purpura, kolik tarzında karın ağrısı ve artrit bulunur. Klinik bulgular yaşla değişiklik göstermektedir. Örneğin renal tutulum iki yaşın altındaki çocuklarda büyüklere göre daha nadirdir, ancak bu yaş grubunda subkutanöz ödem daha sık karşımıza çıkmaktadır. İki yaşın altında böbrek tutulumu %23, gastrointestinal tutulum %29, artrit %56, saçlı deri ödemi %59, diğer doku ödemleri %71 olarak bildirilirken, iki yaşın üzerinde bu değerler böbrek için %43, gastrointestinal sistem için %75, artrit için %73, saçlı deri ödemi için %19, diğer doku ödemleri için %51 olarak bildirilmiştir. HSP olguların çoğunda monofazik (%80), az bir kısmında da polifazik (%10-20) ve kronik (%5) bir gidiş gösterir (3).

Deri bulguları

Palpe edilebilen, trombositopeninin eşlik etmediği purpura tanı için ön koşul niteliğindedir.

Hastaların %100'ünde görülür. Olguların yarısında tek bir bulgu olarak karşımıza çıkabilir. Kalça ve alt ekstremiteler gibi vücudun yükünü taşıyan alanlarda döküntü daha sıktır. El, ayak, saçlı deri ve kulakların ödemi sık karşılaşılan (%20-46) diğer erken bulgulardandır.

Eklem tutulumu

Artralji veya artrit ikinci sıklıkta karşılaşılan semptomlardandır. Akut artrit öncelikle diz ve ayak bileğini tutar (%60-84). HSP'lı çocukların %25'inde artrit veya artralji döküntüden önce ortaya çıkabilir. Artrit geçicidir, kendiliğinden geriler, ağrılı eklem nedeni ile hareket kısıtlılığı yaratabilir. HSP artritleri eklem aralığının daralması veya erozyon gibi kalıcı sekeller bırakmaz.

Gastrointestinal tutulum

Gastrointestinal semptom ve bulgular olguların %85'inde karşımıza çıkmaktadır. Kolik tarzında ağrı, kusma, bulantı ve gastrointestinal kanama başlıca semptomlardır. Endoskopide sıklıkla hemorajik, erozif duodenit izlenir. Daha nadiren mide, jejunum, kolon ve rektum erozyonları ile karşılaşılabilir. Mukozadan yapılan biyopsilerde kapillerlerde IgA akümüasyonu ile birlikte non-spesifik enflamasyon bulgularının olduğu gözlenmiştir. Vaskülit bulgusuna rastlanmamıştır.

HSP'lı olguların 1/3'ünde hemoptizi ve yarısında da dışkıda gizli kan bulunur. Belirgin kanama olguların %5'inde gözlenir. Karın ağrısının mekanizması yukarıda tanımlanan ülserli bölgelerin bulunduğu yerlerde submukozal ve intramural kan ve sıvı ekstrevasiyonunun olmasıdır. Buna söz konusu alanlardaki diffuz arteriyel enfamasyon ve fibrinoid nekroz da eşlik eder. Radyolojik bulgular non-spesifiktir. Barsak duvarında kalınlaşma, ödeme bağlı olarak barsak kıvrımlarının silinmesi, lokal kanamalara bağlı olarak barsak duvarının tarak görünümü, submukozal damar tıkanıklıklarından kaynaklanabilen barsak duvarındaki dolma defektleri, mezenter içine kanama ve invajinasyon karşılaşılabilen radyolojik bulgulardır. Karın ağrısının aniden şiddetlenmesi invajinasyon, barsak nekrozu, perforasyon, pankreatit veya safra

kesesi hidropsu olarak düşünülmelidir. İnvajinasyon %2 olarak bildirilirken, diğerleri son derece nadirdir. İnvajinasyona yol açan en önemli neden barsak duvarında ödem veya submukozal kanamadır (3).

Böbrek tutulumu

Renal tutulum sıklığı %10-50 oranında bildirilmektedir. Dokuz yaşından büyük olanların küçük yaştakilere göre daha sık glomerülo nefrit olduğu iddia edilmiştir. Genel olarak böbrek tutulumunun prognozu iyidir. %1.1-4.5 oranında tutulum kronikleşir ve %1'in altındaki bir oranda da son dönem böbrek hastalığı ile sonuçlanır. HSP'lı olgularda böbrek tutulumu genelde hastalığın başlamasından sonraki ilk üç ay içinde ortaya çıkar.

Klinik bulgular izole mikroskopik hematüriden, ağır hızla ilerleyen glomerülo nefrite kadar uzanır. HSP ile ilişkili nefriti olan çocukların tümünde hematüri saptanır. Proteinüri, nefrotik sendrom, hipertansiyon ve böbrek yetmezliği daha nadir bulgulardır. Böbrek yetmezliği bulunan olguların %15'inde hematüri ve proteinürinin birlikteliği söz konusudur. Başlangıçta nefrotik sendrom ve böbrek yetersizliği olan HSP'lı olguların %50'sinde ilk 10 yıl içinde kronik böbrek yetmezliği gelişmektedir.

Klinik bulgulara paralel olarak, renal histopatoloji minimal değişikliklerden ağır kresentik glomerülo nefrit görünümüne kadar farklı tablolar sergileyebilir. Elektron mikroskopide mesangial, subendotelial ve subepitelial depolanmalar izlenebilir. İmmunfloresan çalışmalarda IgA, C3, fibrin, IgG, properdin ve IgM içeren yaygın glomerüler depolanmalar ortaya çıkmaktadır (20, 21).

Genitoüriner sistem tutulumu

Böbrek dışı genitoüriner sistem tutulumu döküntülerden önce ortaya çıkabilir. Skrotal damarların kanaması ve enflamasyona sekonder akut skrotal şişlik, %2-35 gibi değişen oranlarda tanımlanmıştır. Skrotal ödem tanısı ile spermatik kordonun torsiyonunun ayırt edilmesi, özellikle döküntülerin henüz çıkmadığı HSP'nın

başlangıç döneminde çok güç olabilir. HSP'da Doppler ultrasonografi veya sintigrafik yöntemle araştırıldığında testisteki kan akımı normal veya artmış olarak bulunur. Testiküler torsiyonda söz konusu tetkiklerde kan akımının azaldığı ve dokunun radyofarmasötik ajanı tutmadığı veya az tuttuğu görülür. HSP'da gerçek testis torsiyonu son derece nadirdir. Eğer gerçekten testis torsiyonu tanısı konulursa acil cerrahi müdahale gerekir. Yeterli kan akımı ilk 10 saatte sağlanamazsa Leydig hücreleri ölür (20).

Akciğer tutulumu

HSP'lı çocukların çoğunda hastalığın aktif döneminde akciğer difüzyon kapasitesinin bozulduğu izlenmiştir. Azalan difüzyon kapasitesine rağmen, olgularda solunum yetersizliği klinik olarak ayırt edilmemiştir. Difüzyon kapasitesindeki azalma, hastalığın aktif dönemi kaybolduktan sonra normale dönmektedir. Ancak HSP kliniği süregelen hale gelen olgularda difüzyon kapasitesinin düzelmediği dikkat çekmiştir. Ağır pulmoner hemoraji ile seyreden, hatta fatal sonuçlanan HSP olguları da bildirilmiştir (3).

Diğer klinik bulgular

HSP poliklinik koşullarında hastaların ayaktan izlenebileceği, destek tedavisi ile semptomların gerilediği bir vaskülit olarak tanınır. Ancak nadir de olsa ağır formları bildirilmektedir.

Hemorajik komplikasyonlar nadirdir. Ancak olgu sunumları şekilde ayrıntılı olarak rapor edilmiştir. Serebral hemoraji bulunan olgularda prognoz farklıdır. Japonya'dan bildirilen yedi yaşındaki bir kız olguda iki haftalık bilinç kaybı ve körlük bulguları ile birlikte olan HSP kliniğinden sonra, görme alanının sol alt kadranda homonim hemianopsi sekeli tanımlanmıştır (22). İtalya'da 8 yaşındaki bir kızda HSP atağı sırasında şiddetli baş ağrısı ve bunu takiben bilinç kaybı ve tonik-klonik konvülsiyon nöbetleri gelişmiş, ancak çocukta sekel kalmamıştır (23). İntrakranial hemoraji ile seyreden HSP olguları oldukça nadirdir. Bu olgularda tutulumun daha sıklıkla parieto-okspital bölgede olduğu bildirilmektedir. Dokuz yaşındaki bir

kızda HSP atağının 10. gününde pulmoner hemoraji gelişmiş, steroid ve siklofosamid tedavisinden sonra olgu sekel kalmadan sağlığına kavuşmuştur (24). Beş yaşında erkek bir çocukta HSP sırasında bilateral subperiosteal orbital hematoma saptanmıştır. Olgu bilateral egzoftalmus ve üst göz kapaklarında ekimoz ile başvurmuş, bilgisayarlı tomografide sınırları belirli, kemik erozyonu yapmamış hematoma ayırt edilmiş ve iki hafta içinde bulgular gerilemiştir (25). Altı yaşında, ani görme kaybı ile başvuran kız çocuğunda HSP bulguları, böbrek yetmezliği ve bilateral santral arter tıkanıklığı saptanmış, göz dibi bakısında venöz konjesyon, optik disk ödemi, her iki gözün peripapillar ve makula alanında ileri derecede retinal ödem ile kiraz kırmızısı leke izlenmiştir. Bu hastada serebral vaskülit gelişmiş, atak sonrasında görme tamamen düzelmemiştir (26).

Santral sinir sisteminin tutulduğu sistemik vaskülitler HSP, Kawasaki Hastalığı, Poliarteritis nodosa ve ANCA ile ilişkili vaskülitler olarak sıralanmaktadır. HSP'da santral sinir sistemi tutulduğunda fokal nörolojik bulgular ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemi serebral vasküler enflamasyonu düşündürülebilir. Nadiren angiografi veya beyin biyopsisi tanının kesinleştirilmesi için gerekir (27).

Ödem HSP'nın bilinen önemli bulgularında biridir. Altı yaşındaki bir çocukta priapizm rapor edilmiştir (28). Penis ucunda morarma, korpusta yaygın purpura ile seyreden HSP bildirilmiştir (29). İnfantil hemorajik ödemin HSP'nın erken yaşta ortaya çıkan bir formu olduğu öne sürülse de, ayrı bir vaskülit sendromu olduğu kabul edilmektedir (30,31). Akut batın sendromu HSP'nın sık bulgularından biridir. Yaygın serozit ile seyretmektedir (32).

Farklı vaskülit sendromları veya romatolojik hastalıklar karşımıza HSP kliniği ile çıkabilir. Altı yaşında erkek çocuk alt ekstremitelerinde purpura, karın ağrısı, artralji, hafif hematüri ve proteinüri bulguları ile başvurduğunda HSP tanısı almıştır. Başvurusundan itibaren beş gün içinde orşit ve kanlı diyare ortaya çıkmıştır. Üç hafta içinde sağ alt ekstremitesinde beneklenmeler ve morarma belirdiğinde, yapılan arterio-

gramda tromboz saptanmıştır. Hastanın tanısı HSP değil, primer antifosfolipid sendromu olarak değişmiştir (33).

Erişkinlerde HSP'nın sık olarak beklenmeyen ancak ortaya çıktığında ağır seyreden önemli bulgusu gastrointestinal tutulumdur. Altı yaşında bir çocukta HSP atağı sırasında ileumda infarktüs ve subendokardiyal lökositoklastik vaskülit bildirilmiştir (34). Erişkinlerde klinik tablodaki komplikasyonlar farklı olduğu gibi, hastalığın gidişi ve sonucu da farklılık göstermektedir. Fransız 250 erişkin hasta ortalama 14.8 yıl izlendiğinde renal ve ekstra-renal bulguların çocuklara göre daha ağır seyrettiği ortaya çıkmıştır. Bu hastalarda uzun vadeli malignite gelişme oranı %27 olup, aynı yaş grubundaki genel popülasyondaki %9'luk orandan çok yüksek bulunmuştur. Erişkin hastaların oluşturduğu bu grupta %25 oranında böbrek yetersizliği ortaya çıkmıştır. Başlangıçtaki böbrek yetersizliği ve proteinüri ileride ortaya çıkacak ağır böbrek yetmezliği yönünden risk faktörlerini oluşturmaktadır (35). Finli erişkinlerde HSP nefritinin bir yıl sonraki durumunu belirleyen, ilk atak sırasında ortaya çıkan hipertansiyon ve proteinüri bulgularıdır. Bunlar kötü prognoza işaret etmektedirler (36).

TANI

HSP'da tanı semptom ve klinik bulgulara göre konur. Deri biyopsisinde tipik olarak lökositoklastik vaskülit bulguları vardır. Nekroza uğramış damar duvarlarında nötrofiller, damar duvarında ve çevresinde pembe renkli amorf fibrin depoları bulunur. İmmunfloresan teknikle incelendiğinde deri ve böbrek glomerüllerinde küçük damarlar boyunca IgA ve C3 depolanmaları dikkati çeker. Rutin laboratuvar tetkikleri normaldir. Olguların yarısında hastalığın aktif döneminde serum IgA düzeyleri yüksektir. Bu hastalarda yapılan laboratuvar araştırmaları HSP dışındaki hastalıkları ekarte etmek içindir.

Döküntü ile başvuran bir çocukta, döküntülerin özelliği peteşi ve purpura tarzında olup, hastada hemogram, trombosit sayımı ve formül lökosit bulguları, koagülasyon testleri normal sınırlarda bulunulursa vaskülit öncelikle düşünülmelidir.

İnfeksiyöz köken olup olmadığı kan, idrar ve gerekirse beyin omurilik sıvısından elde edilecek kültür çalışmaları ile ekarte edilir. Döküntülerin özellikle gluteal alanın altında hakim olması, gün içindeki aktivitelerle artması HSP'de dikkat çeken diğer özelliklerdendir. Nefritik sendrom, karın ağrısı ve artralji yakınmaları ile başvuran bir çocukta ANCA ve kriyoglobulin negatifliği ve kompleman düzeylerinin normal olması HSP tanısını koydurmaktadır. Başlangıçta HSP kliniği ile ortaya çıkan 2-3 hafta içinde böbrek yetmezliği gelişen ve ANCA pozitif olan bir olguda tanı mikroskopik poliangiitis şeklinde düşünülmelidir. HSP küçük damar vaskülit olup, immun kompleks birikimi olan, ANCA-negatif vaskülitler grubundandır. Bu grup içinde kriyoglobulinemik vaskülit, anti-glomerüler bazal membran hastalığı, infeksiyon veya ilaçla ortaya çıkmış vaskülit, serum hastalığı, Behçet hastalığı, lupus vaskülit, romatoid vaskülit, hipokomplementemik ürtikarial vaskülit girmektedir. Klinik bulgular ve normokomplementemi HSP yi diğerlerinden ayırt etmede yardımcı olan başlıca faktörlerdir.

HSP ile benzer klinik ve patolojik bulguları içeren diğer bir hastalık hipersensitif vaskülitir. Bazı araştırmacılar tarafından HSP hipersensitif vaskülitin bir tipi olarak kabul edilir. Her iki hastalıkta da lökositoklastik vaskülit ortaya çıkmaktadır. Ancak sıklık, organ tutulumu ve prognoz açısından iki hastalığın farklı olduğu bildirilmektedir. Hematüri ve proteinüri HSP da daha sık olarak görülürken, böbrek yetmezliğini düşündüren kan üre azotunun ve kreatininin yüksekliği hipersensitif vaskülitte izlenir. Aktif enflamasyonun göstergesi olan testler örneğin eritrosit sedimentasyon hızının yüksekliği, klasik kompleman yolağının aktivasyonu (düşük C4 düzeyleri) daha sıklıkla hipersensitif vaskülitte gözlenir. Artrit HSP'da daha sıklıkla ortaya çıkarken, hipersensitif vaskülitte artralji bulgularına rastlanmaktadır (3).

PATOGENEZ

HSP'de spesifik bir patogeneze tanımlanmamıştır. Hastalığın aktif döneminde tümör nekroz

faktör-alfa, interlökin-6 gibi sitokinler sorumlu tutulmuştur. Vaskülitlerin immunopatogenezinde çeşitli teoriler öne sürülmüştür. İmmun kompleks birikimi, selektin, integrin ve diğer adezyon moleküllerinin aktiviteleri, humoral immunité, ANCA, anti-endothelial antikorlar T hücre kaynaklı vaskülit modelleri öne sürülmüştür. Damar çevresinde biriken immun kompleks kompleman sistemini aktive etmekte, yangı hücrelerinin o bölgede toplanmasını sağlayan kemotaktik fragmanların salınmasına neden olmaktadır. İmmun kompleksler endotel hücrelerine bağlandıktan sonra hücre yüzeyinde adezyon moleküllerinin sentezi artmaktadır. Bu adezyon molekülleri kemotaktik moleküller aracılığı ile o bölgeye gelen polimorf nüveli lökositlerin adezyon moleküllerine bağlanmaktadır. Bu işlem sırasında lökositlerin içindeki lizozomal enzimler salınmakta ve kan damarının hücre matrisi ve çevre doku zedelenmektedir. Degranülasyon sırasında polimorfonükleer lökosit içinde de zedelenme olmakta ve nükleer artıklar ortaya çıkmaktadır. Bu durum lökositoklastik angiitis olarak tanımlanır. HSP'de belirlenen başlıca lezyon lökositoklastik vaskülitin ortaya çıkışında bugün için öne sürülen başlıca mekanizma yukarıdaki gibi olsa da, diğer vaskülit tipleri için de benzer mekanizmalar tanımlanmıştır.

HSP'li hastaların aktif döneminde kanlarından elde edilen mononükleer hücrelerde in vitro ortamda IgA sentezinin arttığı öne sürülmüştür. Böbrekte biriken IgA'nın IgA1 tipinde olduğu ve J zinciri içerdiği saptanmıştır. Serumdaki IgA, IgA1 ve polimer yapısındadır. Dolaşımda IgA immun kompleksleri bulunur. IgA romatoid faktör mevcuttur. IgA1'in o-glikozilasyonu bozulmuştur. IgA'daki söz konusu değişikliklerin damar duvarındaki yangıyı nasıl başlattıkları tam olarak anlaşılamamıştır.

HSP'li hastaların %55'inde, Berger Hastalığının %15'inde IgA-ANCA'nın pozitif bulunduğu, dolayısıyla bu hastalıklarla ANCA arasında ilişki olduğu iddia edilmiştir (37). Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda IgA-ANCA'nın HSP ve IgA nefropatisinde patogeneze sorumlu olmadığı bulunmuştur. Renal tutulumu olan HSP'li çocukların %61'inde IgG anti-glomerüler antikor

pozitifliği bulunmuştur (38). IgG antiglomerüler antikor pozitifliğinin remisyonda ve böbrek tutulumu olmayan HSP'li olgularda gözlenmesi, HSP'da renal tutulum ile IgG antiglomerüler antikorları arasında bir ilişkinin varlığını düşündürmektedir (3).

ERİŞKİN İLE ÇOCUKLARDAKİ HSP ARASINDAKİ FARKLAR NELERDİR?

Renal tutulumun prognozu erişkinlerde daha kötüdür. HSP, erişkinlerde erkeklerde ve yaz mevsiminde daha sık ortaya çıkar. Hematüri erişkin olguların %40'ında devamlı olarak kalır ve %10'unda da kronik böbrek yetmezliği gelişir. Renal hastalığın ağırlığı, böbrek histopatolojisindeki bulgular prognozu belirleyici faktörlerdir. Hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) lokusunun 469 numaralı kodonunda saptanan polimorfizm HSP'da gastrointestinal komplikasyonlara karşı koruyucu rol oynamaktadır. 241 numaralı kodondaki R/G polimorfizmi de erişkinlerdeki renal sekel riskini azaltabilir.

Kutanöz vaskülit erişkin ve çocukta etyoloji açısından farklılık gösterir. Çocuklarda primer kutanöz vaskülit sık olarak ortaya çıkar. Bunların da başlıcaları HSP ve hipersensitif vaskülitir. Erişkinlerde primer kutanöz vaskülit oranı çocuklardakine göre daha düşüktür. Bunlar HSP, hipersensitif vaskülit ve esansiyel mikst kriyoglobulinemi olarak sıralanır. Erişkinde sekonder kutanöz vaskülit oranı çocuklara göre daha yüksektir. Sistemik nekrotizan vaskülit (poliarteritis nodosa, Wegener granülomatosisi ve Churg Strauss sendromu), kollagen doku hastalıkları, otoimmün hastalıklar, infeksiyöz endokardit gibi ağır bakteriyel enfeksiyonlar, bazı maligniteler erişkinlerdeki sekonder kutanöz vaskülit nedenlerini oluşturmaktadır. Primer kutanöz vaskülitlerin prognozu sekonder olanlara göre çocuk ve erişkinlerde daha benign olarak tanımlanmıştır.

Çocukluk yaş grubu ile erişkinlerde izlenen HSP olgularının farklılıklarından yararlanılarak etiopatogenezdeki sınırlar ortaya çıkarılabilir. Kompleman sisteminin aktivasyonu ve lezyon-

larda kompleman birikimi HSP'nin bir immün kompleks hastalığı olduğunu düşündürür, ancak immün kompleksin bileşenleri bilinmemektedir. HSP çocuklarda kısa sürelidir ve kendiliğinden gerilemektedir, kış aylarında daha sık olduğundan, hastalığı başlatan antijen viral bir patojen olabilir. Erişkinlerde HSP daha ağır seyretmekte ve hastalık yaz mevsiminde sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Bu bulgular erişkinde farklı bir patojeni düşündürmektedir. Enfeksiyon hastalıklarında moleküler ve serolojik tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile HSP patogenezinin sorumlu patojenin yakın bir gelecekte bulunacağı ümit edilmektedir. Bununla tedavi yöntemi geliştirilerek renal sekellerin azaltılması beklenmektedir. Mikst kriyoglobulineminin neden olduğu kutanöz vaskülitin uzun yıllar immünglobulin ve romatoid faktör içeren immün komplekslerden oluştuğu bilinmemekte idi. Ancak B hepatit ve C hepatit viruslarının tanınması ile bunların mikst kriyoglobulinemiye neden olduğu ortaya çıkmış ve mikst kriyoglobulineminin çok az bir kısmı esansiyel mikst kriyoglobulinemi olarak kalmıştır. Bugün bu hastalığın tedavisinde alfa-interferon ile virüs eliminasyonu yapılarak başarılı sonuçlar alınmaktadır. Benzer bir konumun HSP'da da ortaya çıkması beklenmektedir.

TEDAVİ

HSP'da tedavi çoğunlukla destek tedavisi niteliğindedir. Yeterli hidrasyonun sağlanması ve vital bulguların izlenmesini içerir. Non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar eklem ağrısını azaltır, purpura ya da gastrointestinal hemorajiyi arttırmaz. Ancak böbrek yetersizliği olduğunda, özellikle yaşlı hastalarda kullanılmaması uygundur. HSP'li çocuklarda tedavide sıklıkla uygulananlar, eklem ağrısı ve enflamasyonu azaltmak için analjezik veya non-steroid anti-enflamatuvar ilaçların kullanılmasıdır. Ağrılı deri ödemleri bulunduğu da steroid kullanılabilir (3). Şiddetli karın ağrılarında sıklıkla steroid uygulansa da bu tedavinin etkinliği kanıtlanmamıştır.

Bugüne dek yayınlanan raporlarda, steroid alan karın ağrılı HSP olgularının hiç birinde invajinasyon

gelişmediği bildirilmiştir. Çok sayıda olgu sunumu da karın ağrısı, melena ve ağır kanamanın steroid uygulaması ile gerilediğini bildirmiştir. Ancak bu gözlemleri destekleyen plasebo kontrollü bir çalışma mevcut değildir (3).

Erişkinlerde HSP tedavisinde dapson deri, gastrointestinal ve eklem tutulumlarında, özellikle kronik formlarında faydalı olmaktadır. Bu yaş grubunda HSP yakından izlenmeli ve tedavi edilmelidir. Gerilemeyen karın ağrıları olan yetişkinlerde kortikosteroidler faydalı olabilir. Böbrek tutulumu olduğunda ve ağır seyreden olgularda bolus olarak verilen İV metilprednisolon, immunosupresif ilaçlar (siklofosfamid, azatioprin) plasma değişimi, poliklonal immunoglobulin tedavisi yetişkinlerdeki diğer tedavi seçeneklerini oluşturmaktadır (39).

HSP nefritinin tedavisi de oldukça tartışmalıdır. Tedavide, günlük, gün aşırı, bolus tarzında kortikosteroidler, siklofosfamid, plasmaferez, antikoagülasyon, siklosporin, azatioprin ve IgG uygulamaları önerilmektedir. Gerçekleştirilen bir araştırmada, renal tutulum bulgusu olmayan HSP'li olgulara kortikosteroid verildiğinde nefrit gelişme oranı %5 iken, steroid verilmeyenlerde bu oran %50 olarak bulunmuştur (3). Bir diğer retrospektif çalışmada HSP atağı sırasında steroid alan ve almayan olgular atak sonrası iki yıl süre ile izlenmiş, steroid alanlarda (84 olgu) renal tutulum ortaya çıkmamış, almayanlardan (84 olgu) on adetinde hematüri gözlenmiştir. Hematüri olanların dördünde hematüri bir yıl süre ile devam etmiş olup, bunların ikisinde atak sonrası 18. ayda renal yetmezlik bulguları gelişmiştir (3). Bu iki çalışmanın ardından rapor edilen bir diğer çalışmada, 20 HSP'li olguya atak sırasında steroid verilirken, 30 olgu steroid almamıştır. Ataktan sonraki üç ay içinde her iki grupta böbrek tutulum oranları %20 olarak bildirilmiştir. HSP atağı sırasında rutin verilen steroidin böbrek tutulumunu önlemediği sonucuna varılmıştır (40). Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmaların kontrol grubu içermemesi, retrospektif olması nedeni ile inandırıcılık güçleri yüksek değildir. HSP atağı sırasında renal tutulumu azaltmak veya ağırlığını hafifletmek için rutin steroid uygulaması halen tartışmalıdır.

HSP'li çocukların çoğunda renal tutulum geçicidir ve tedavi gerektirmez. Olguların sadece %1-5'inde kronik böbrek hastalığı olur. Tedavi bu sekeli önlemek için gerekmektedir. Renal hastalığın ağırlığını belirleyecek olan, güvenilir öncül kriterlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Örneğin nefrotik düzeyde proteinüri ile birlikte hematüresi olan olguların %15'inde, nefrotik sendrom ile birlikte böbrek yetmezliği olan ve histopatolojisinde %50'nin üzerinde kresent formasyonu bulunan olguların %50'sinde 10 yıllık bir dönem içinde böbrek yetmezliği gelişecektir. Bu grup olgularda tedavi zorunlu olmaktadır. Nefrotik düzeyde proteinüresi olan olgular, nefrotik sendromu bulunanlar ve böbrek yetmezliği olanlar renal zedelenmeyi öğrenmek amacı ile biyopsi ile değerlendirilmelidir. İdrarda N-asetil beta D glukosaminidaz ve alfa-1 mikroglobulin düzeyleri ile HSP atağından 1, 6 ve 12 ay sonraki böbrek tutulumu arasında pozitif bir ilişki olduğu bildirilmiştir. HSP atağı sırasında bu iki proteinin idrarda artmaması, ileride renal tutulum açısından sorun olmayacağını düşündürülebilir.

Hızla ilerleyen glomerülonefrit ile seyreden HSP olgularında 30 mg/kg metil prednisolon ve ardından oral prednisolon 2 mg/kg/gün, siklofosfamid 2 mg/kg/gün iki ay süre ile önerilmiştir. Bu tedavi şemasında ayrıca 6 ay süreli dipiridamol 5 mg/kg/gün olarak verilmektedir. Kontrol grubu olmayan bir çalışma olmasına karşın, 30 aylık izlem sonunda 12 olgunun biri nefrotik sendrom, bir diğeri de kronik böbrek yetmezliği olarak kalmış arda kalan on olgunun renal tutulum bulguları gerilemiştir (41). Azatioprin ile prednisolon kombinasyonunun da renal tutulum olan HSP'li olgularda etkili olduğu bildirilmektedir (42,43). Bugün için kontrollü çalışmaların eksikliği nedeni ile HSP nefritinde yapılan tedaviler sınırlı bilgilere dayanılarak gerçekleştirilmektedir. Nefrotik sendrom veya nefritik sendrom kliniği olan HSP'li olgularda üç aylık siklofosfamid tedavisi (2 mg/kg/gün) düşük doz prednisolon ile birlikte kliniğimizde uyguladığımız tedavi modellerindedir (20).

KLİNİK GİDİŞ

HSP'lı çocuklarda renal tutulum yoksa uzun süreli prognoz iyidir. Otuz bir hastayı içeren bir çalışmada, HSP tanısı konduğunda ve klinik iyileşmeden 16 ay sonra, tırnakta bulunan kapillerler skopik olarak araştırılmıştır. Akut fazda ve izlem sırasında buralarda gözlenen bulgular, kontrol olgularındakilerle karşılaştırılmıştır. HSP'lı olguların hem atak sırasında, hem de atak sonrasında klinik bulgular geriledikten sonra çeşitli patolojik skopi bulguları gösterdikleri saptanmıştır. Kapiller kıvrımlarda artış, ödem, kapiller yapının bozulması, kapillerlerden yeni dalların ortaya çıkması, kapiller kan akımının geçici olarak durması ve kapiller duvarların granüler bir yapı oluşturması skopide izlenen başlıca patolojiler olmuştur. Araştırmacılar bu sonuçlara dayanarak HSP'yı klinik bulgular gerilese de süregelen otoimmün bir patolojinin kronik olarak sebat ettiği bir vaskülit sendromu olarak yorumlamışlardır (44).

HSP de renal tutulum en önemli komplikasyon olarak tanımlanmaktadır. Retrospektif bir çalışmada, HSP'lı 134 çocuk incelenmiş, bunların 65'i (%49) renal tutulum göstermiştir. Renal tutulum bulguları olan olguların %97'sinde, bulgular atağın başlamasından itibaren ilk üç ay içinde ortaya çıkmıştır. Hastalık başladığı zaman 4 yaşından büyük olmak, gastrointestinal kanama ile birlikte ileri derecede karın ağrısı olması, purpuranın bir aydan daha uzun bir süre sebat etmesi ve koagülasyon faktörü XIII'ün aktivitesinin %80'in altında olması veya koagülasyon faktörü XIII'ün tedavide kullanılması renal tutulumun ağırlığını gösteren risk faktörleri olarak tanımlanmıştır. Şiddetli abdominal semptomlar ve koagülasyon faktörünün aktivitesinin azalması ağır proteinüri ile ilişkili bulunmuştur (45).

Yirmi yıllık bir dönemde 26 kız ve 26 erkek tek bir merkez tarafından HSP tanısı ile tedavi edilip, retrospektif olarak analiz edilmişlerdir. Hastaların ortalama izlem süresi 24.1 yıldır. Olguların %90'ı bir hekim tarafından muayene edilmiş ve evlerine son sağlık durumlarını saptayacak bir sorgulama mektubu gönderilmiştir. Çalışma ilk atak sırasında renal tutulum dikkate

alınmadan, uzun dönemde renal fonksiyonların gidişini sorgulamak amacı ile geliştirilmiştir. Dokuz olguda başlangıçta renal semptom olmayıp, daha sonra da gelişmemiştir. Onsekiz hastada ilk atak başladığında hematüri, proteinüri veya her ikisi de mevcuttu. Bunların izleminde, 13'ü sağlıklı, üçünde hafif idrar anomalileri ve ikisinde aktif renal hastalık bulundu. Yirmi hasta başlangıçta nefritik, nefrotik veya nefritik-nefrotik sendrom tablosunda idi. Bunların izleminde, dokuzu sağlıklı, dördünde hafif idrar anomalileri ve beşinde aktif renal hastalık bulundu. İki hastaya da son dönem böbrek hastalığı nedeni ile renal transplantasyon uygulanmıştı. Bu çalışmanın en ilginç sonucu, bir ya da daha fazla gebeliği olan 14 kadın olgu ile ilgili idi. Bunların dokuzunda gebelik sırasında proteinüri, hipertansiyon veya her ikisi de ortaya çıkmıştı. Renal transplantasyon yapılan iki kadın da bu grup içinde idi ve bunların gebeliklerinden önce aktif renal hastalıkları bulunuyordu. Gebeliklerinde renal komplikasyonlar ortaya çıkan dokuz annenin yedisinde HSP'nın ilk atağı sırasında ağır renal tutulum mevcuttu, ikisinde ise HSP'nın ilk atağı sırasında renal tutulum bulguları hafif düzeyde idi. Bu çalışma sonucunda araştırmacılar, HSP öyküsü olan tüm gebelerin, ilk atakları sırasında renal tutulum koşulu aranmaksızın gebelikleri boyunca renal fonksiyonlarının çok dikkatli izlenmesi gerektiğini vurgulamışlardır (46).

Özetle HSP kendiliğinden iyileşen ve prognozu iyi olan bir vaskülitir. Kronik böbrek hastalığı morbiditeye neden olabilir. HSP li çocukların %1 inden daha azında kalıcı böbrek hastalığı gelişir. Ağır böbrek hastalığı %0.1'den daha azında ortaya çıkmaktadır. Hastalığın akut fazında çok nadiren ölüm olabilir. Bu da santral sinir sistemi, barsakta infarktüs veya böbrek tutulumuna bağlı olabilir. Nadiren, HSP benzeri bulguları olan çocuklar diğer kollagen doku hastalığı olabilirler.

SONUÇ

Yaklaşık iki yüzyıldan bu yana bilinen, çocukluk yaş grubunun en sık vaskülit olan HSP, renal

tutulmuş olmasında çocuklarda sorunsuz seyreden bir hastalık olarak tanımlanmıştır. Ancak renal tutulum çocuklarda yaşam boyu sekel bırakabilmektedir. Hastalığın etyopatogenezi ve klinik gidişi olumlu etkileyecek iddialı bir tedavi ile ilgili bilgiler bugün için yeterli değildir.

KAYNAKLAR

1. Mills JA, Michel BA, Bloch DA, Calabrese LH, Hunder GG, Arend WP, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Henoch-Schönlein purpura. *Arthritis Rheum* 1990; 33:1114-21.
2. Saulsbury FT. Epidemiology of Henoch-Schönlein purpura. *Cleve Clin J Med* 2002;69(Suppl 2): S1187-9.
3. Sundel R, Szer I. Vasculitis in childhood. *Rheum Dis Clin N Am* 2002;28:625-54.
4. Gardner-Medwin JM, Dolezalova P, Cummins C, Southwood TR. Incidence of Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, and rare vasculitides in children of different ethnic origins. *Lancet* 2002; 360:1197-202.
5. Pabunruang W, Treepongkaruna S, Tangnaratchakit K, Chunharas A, Phuabradit P. Henoch-Schönlein purpura: clinical manifestations and long-term outcomes in Thai children. *J Med Assoc Thai* 2002; 85(Suppl 4):S1213-8.
6. Eisenstein EM, Navon-Elkan P. Acute rheumatic fever associated with Henoch-Schönlein purpura: report of three cases and review of the literature. *Acta Paediatr* 2002;91:1265-7.
7. Masuda M, Nakanishi K, Yoshizawa N, Iijima K, Yoshikawa N. Group A streptococcal antigen in the glomeruli of children with Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:366-70.
8. Grech V, Vella C. Henoch-Schoenlein purpura with nephritis in two siblings following infectious mononucleosis. *Ann Trop Paediatr* 2002; 22:297-8.
9. Islek I, Muslu A, Totan M, Gök F, Sanic A. Henoch-Schönlein purpura and pulmonary tuberculosis. *Pediatr Int* 2002; 44:545-6.
10. Gimenez-Esparza Vich JA, Arguelles BF, Martin IH, Gutierrez-Fernandez MJ, Porras Vivas JJ. Recurrence of Henoch-Schönlein purpura in association with colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:492-3.
11. Pore G. GI lesions in Henoch-Schönlein purpura. *Gastrointest Endosc* 2002;55:283-6.
12. Soylemezoglu O, Ozkaya O, Erbas D, Akkoc N, Buyan N, Hasanoğlu E. Nitric oxide in Henoch-Schönlein purpura. *Scand J Rheumatol* 2002; 31:271-4.
13. Uchiyama K, Yoshida N, Mizobuchi M, Higashihara H, Naito Y, Yoshikawa T. Mucosal IgA deposition in

Henoch-Schönlein purpura with duodenal ulcer. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:728-9.

14. Yang YH, Wang SJ, Chuang YH, Lin YT, Chiang BL. The level of IgA antibodies to human umbilical vein endothelial cells can be enhanced by TNF-alpha treatment in children with Henoch-Schönlein purpura. *Clin Exp Immunol* 2002;130:352-7.
15. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrua C, Ollier WE et al. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism is associated with severe renal involvement and renal sequelae in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002; 29:1404-7.
16. Cozzi F, Botsios C, Ostuni P, Sfriso P, Piva E, Marson P et al. Adult Henoch-Schönlein purpura with glomerulonephritis and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: an uncommon association. *Clin Rheumatol* 2002;21:408-10.
17. Madison DL, Allen E, Deodhar A, Morrison L. Henoch-Schönlein purpura: a possible complication of hepatitis C related liver cirrhosis. *Ann Rheum Dis* 2002;61:281-2.
18. Galaria NA, Lopresti NP, Magro CM. Henoch-Schönlein purpura secondary to subacute bacterial endocarditis. *Cutis* 2002;69:269-73.
19. Amoli MM, Thomson W, Hajeer AH, Calvino MC, Garcia-Porrua C, Ollier WE, et al. HLA-B35 association with nephritis in Henoch-Schönlein purpura. *J Rheumatol* 2002;29:948-9.
20. Soyulu A, Kavukçu S. Nefroloji ve Romatoloji. Olgu sunumları ile Çocuk Hastalıkları Kitabı, Kavukçu S (editör). 2004 (baskıda).
21. Bakkaloğlu SA. Henoch Schönlein nefritinde yaklaşım. *Türkiye Klinikleri Pediatri Özel Sayı* 2004;2: 112-117.
22. Imai T, Okada H, Nanba M, Kawada K, Kusaka T, Itoh S. Henoch-Schönlein purpura with intracerebral hemorrhage. *Brain Dev* 2002;24:115-7.
23. Chiaretti A, Caresta E, Piastra M, Pulitano S, Di Rocco C. Cerebral hemorrhage in Henoch-Schoenlein syndrome. *Childs Nerv Syst* 2002;18:365-7.
24. Al-Harbi NN. Henoch-Schönlein nephritis complicated with pulmonary hemorrhage but treated successfully. *Pediatr Nephrol* 2002;17:762-4.
25. Ma'luf RN, Zein WM, El Dairi MA, Bashshur ZF. Bilateral subperiosteal orbital hematomas and Henoch-Schönlein purpura. *Arch Ophthalmol* 2002;120: 1398-9.
26. Wu TT, Sheu SJ, Chou LC, Wu TT, Sheu SJ, Sheu SJ. Henoch-Schönlein purpura with bilateral central retinal artery occlusion. *Br J Ophthalmol* 2002;86: 351-2.
27. Benseler S, Schneider R. Central nervous system vasculitis in children. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16:43-50.

28. Lind J, Mackay A, Withers SJ. Henoch-Schönlein purpura and priapism. *J Paediatr Child Health* 2002; 38:526-7.
29. Sandell J, Ramanan R, Shah D. Penile involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Indian J Pediatr* 2002; 69:529-30.
30. Shah D, Goraya JS, Poddar B, Parmar VR. Acute infantile hemorrhagic edema and Henoch-Schönlein purpura overlap in a child. *Pediatr Dermatol* 2002; 19:92-3.
31. Garty BZ, Ofer I, Finkelstein Y. Acute hemorrhagic edema of infancy. *Isr Med Assoc J* 2002;4:228-9.
32. Lawes D, Wood J. Acute abdomen in Henoch-Schönlein purpura. *J Royal Soc Med* 2002; 95: 505-6.
33. Monastiri K, Selmi H, Tabarki B, Yacoub M, Mahjoub T, Essoussi AS. Primary antiphospholipid syndrome presenting as complicated Henoch-Schönlein purpura. *Arch Dis Child* 2002;86:132-3.
34. Carmichael P, Brun E, Jayawardene S, Abdulkadir A, O'Donnell PJ. A fatal case of bowel and cardiac involvement in Henoch-Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:497-9.
35. Pillebout E, Thervet E, Hill G, Alberti C, Vanhille P, Nochy D. Henoch-Schönlein Purpura in adults: outcome and prognostic factors. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1271-8.
36. Rauta V, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Henoch-Schoenlein nephritis in adults-clinical features and outcomes in Finnish patients. *Clin Nephrol* 2002; 58:1-8.
37. Shaw G, Ronda N, Beyan JS. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) of IgA class correlate with disease activity in adult Henoch Schönlein purpura. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:1238-41.
38. O'Donoghue D, Jewkes F, Postlethwaite RJ, Ballardie FW. Autoimmunity to glomerular antigens in Henoch-Schönlein nephritis. *Clin Sci* 1992;83: 281-7.
39. Ilan Y, Naparstek Y. Henoch Schönlein Purpura in Children and Adults: Is It One Entity? *Sem Arth Rheum* 2002;32:139-40.
40. Saulsbury F. Corticosteroid therapy does not prevent nephritis in Henoch Schönlein purpura. *Pediatr Nephrol* 1993;7:69-71.
41. Öner A, Tinaztepe K, Erdoğan O. The effect of triple therapy on rapidly progressive type of Henoch Schönlein nephritis. *Pediatr nephrol* 1995;9:6-10.
42. Singh S, Devidayal, Kumar L, Joshi K, Minz RW, Data U. Severe Henoch-Schönlein nephritis: resolution with azathioprine and steroids. *Rheumatol Int* 2002; 22:133-7.
43. Foster B, Bernard C, Drummond KN, Sharma AK. Effective therapy for severe Henoch Schönlein purpura nephritis with prednisolone and azathioprine: a clinical and histopathological study. *J Pediatr* 2000; 136:370-375.
44. Martino F, Agolini D, Tsalikova E, Bederti O, Principessa L, Martino E et al. Nailfold capillaroscopy in Henoch-Schönlein purpura: a follow-up study of 31 cases. *J Pediatr* 2002;141:145.
45. Sano H, Izumida M, Shimizu H, Ogawa Y. Risk factors of renal involvement and significant proteinuria in Henoch-Schönlein purpura. *Eur J Pediatr* 2002; 161:196-201.
46. Ronkainen J, Nuutinen M, Koskimies O. The adult kidney 24 years after childhood Henoch-Schönlein purpura: a retrospective cohort study. *Lancet* 2002; 360:666-70.

Yazışma adresi:

Dr. Salih KAVUKÇU
 Mithatpaşa Cad. No: 665/4
 35280 Küçükyalı, İzmir
 Tel: 232 2312610
 Fax: 232 2312610
 e-mail: s.kavukcu@deu.edu.tr
